



特 許 願 (イ)

昭和48年11月7日

特許庁長官 殿

1 発明の名称
置換酢酸誘導体の製造法

2 発明者

大阪府大阪市東住吉区勝里町1の102

田 倉 三 (ほか1名)

3 特許出願人 郵便番号 553

大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地

(1992) 堀野製薬株式会社

代表者 吉 利 二 雄

4 代理人 郵便番号 553

大阪市福島区鶯洲上3丁目4番地

堀野製薬株式会社特許部(電話06-458-5861)

弁護士(4703) 岩 崎 光 雄

5 添付書類の目録

(1) 明 細 書

/通 方式審査

(2) 要 任 状

/通

(3) 願 書 附 本

/通 48-125187

① 日本国特許庁

公開特許公報

① 特開昭 50-76072

② 公開日 昭50.(1975) 6.21

③ 特願昭 48-125187

④ 出願日 昭48.(1973) 11.7

審査請求 未請求 (全7頁)

庁内整理番号 7043 44

7306 44

6855 44

6855 44

⑤ 日本分類

16 E431

16 E432

16 E433

30 B4

⑥ Int.Cl?

C07D 213/62

C07D 213/81

C07D 213/84

C07D 215/20

C07D 217/24

A61K 31/44

A61K 31/47

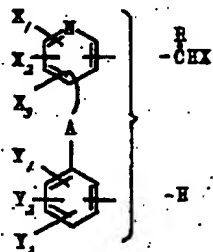
明 細 書

1 発明の名称

置換酢酸誘導体の製造法

2 特許請求の範囲

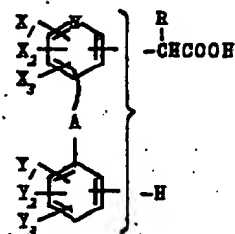
一般式



(式中、 $\text{X}_1, \text{X}_2, \text{X}_3, \text{Y}_1, \text{Y}_2, \text{Y}_3$ および A はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、トリフルオロメチル基、あるいはハロゲンを表わし、これらの置換基のうちの任意の2置換基が結合してビリジン環あるいはベンゼン環に結合する置換基あるいはベンゼン環を形成してもよく、 X はハロゲンを表わし、 A は酸素あるいは硫黄を表わし、

R は水素あるいは低級アルキル基を表わす。ただし上記一般式中の $-\text{CHX}$ 基は2個の置換基により形成されたベンゼン環上に存在してもよい。)

で示される化合物をカルボキシル化反応に付して一般式



(式中、 $\text{X}_1, \text{X}_2, \text{X}_3, \text{Y}_1, \text{Y}_2, \text{Y}_3, \text{A}$ および R は前記と同意義を表わす。)

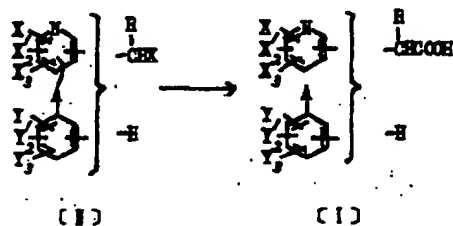
で示される化合物を得ることを特徴とする置換酢酸誘導体の製造法。

3 発明の詳細な説明

本発明は置換酢酸誘導体の製造法に関し、さらに詳しくは優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)および鎮痛作用を示し、医薬またはその合成中間体として有用な置換酢酸誘導体の製造法に

開する。

本発明方法の要旨は次式によつて示される。



〔式中、 X, Y, Z, X', Y', Z' および X'' はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、トリフルオロメチル基あるいはハロゲンを表わし、これらの置換基のうちの任意の2置換基が結合してピリジン環あるいはベンゼン環に結合する置換基あるいはベンゼン環を形成してもよく、 X はハロゲンを表わし、 A は酸素あるいは硫黄を表わし、 R は水素あるいは低級アルキル基を表わす。ただし、上記一般式-CHO で表わされる置換基は2個の置換基により形成されたベンゼン環上に存在し

ら選ばれる同一または相異なる1〜3個の置換基によつて各々ベンゼン環およびピリジン環が置換されていてもよい有機ハロゲン化合物である。

本発明方法の実施においては通常ベンジル型ハロゲン化物に対して用いられるすべてのカルボキシル化方法を用い得るが、その2, 3を例示すると次のとおりである。

まず一例としてはハロゲンアルキル誘導体〔I〕のハロゲン原子をシアノ基に置換する。この反応は不活性溶媒（例えば、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、*N*-メチル- ϵ -ピロリドン、水、メタノール、エタノール）中シアノ化試剤（例えば、シアニ化第一銅、シアニ化ナトリウム、シアニ化カリウム、ベンジルトリメチルアンモニウムシアナイド）を使用して通常加熱下に実施される。なお、ヨウ化ナトリウム、ヨウ素-ヨウ化カリウムを加えて反応の促進を図つてもよい。次いで得られたシアノアルキル誘導体のシアノ基をカルボキシ基に変換するため加水分解に付す。この加水分解は常法に従つて行

てもよい。〕

本発明方法は一般式〔I〕で示されるハロゲンアルキル誘導体をカルボキシル化反応に付して一般式〔II〕で示される対応する置換酢酸誘導体を得ることを目的とする。

本発明方法の原料化合物〔I〕は対応するアルコール化合物をハロゲン化水素酸、ハロゲン化チオニルあるいはハロゲン化リンによつて常法通りハロゲン化することにより得られる。

この原料化合物〔I〕は一般式において示されるごとくアルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソブトキシ）、カルボキシ基、カルバモイル基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、水酸基、アシルオキシ基（例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ）、アシルアミノ基（例えば、アルキルアシルアミノ、無機炭酸アシルアミノ、アリアルアシルアミノ）、トリフルオロメチル基あるいはハロゲン（例えば、塩素、臭素）か

ばよく、酸性条件下あるいは塩基性条件下のいずれでおこなつてもよい。酸としては塩酸、硫酸、硝酸、またはこれらと有機酸（例えば、酢酸）などとの混合物を用いることができ、塩基としては水酸化アルカリ、炭酸アルカリなどが用いられ、水あるいは含水溶媒の存在下で加熱することにより実施される。

さらに他の方法としてはグリニヤール試薬をカルボキシル化する方法がある。すなわち、ハロゲン化アルキル誘導体〔I〕に常法どおり金属マグネシウムを反応させてグリニヤール試薬をつくり、これに冷却下二酸化炭素を導入するかまたは固体炭酸と反応させ次いで加水分解に付することにより目的とする置換酢酸誘導体を得られる。グリニヤール試薬の収率向上の爲窒素気流中で反応を行うこと、ヨウドあるいは臭化エチルなどの添加剤を加えること、その他通常のグリニヤール試薬によるカルボン酸合成の反応条件は本発明方法実施の際にも同様に応用される。

また、アルカリ金属化合物と炭酸によるカル

ン酸の合成法も利用できる。一般にはハロゲンアルキル誘導体〔Ⅰ〕にブチルリチウムを反応させてリチウム化合物とした後これに二酸化炭素を導入することにより目的化合物〔Ⅰ〕を得る。この方法においてブチルリチウムの代りにブロムベンゼンとリチウムまたは砂状ナトリウムアマルガムを用い得ること、二酸化炭素の代りに固体炭酸を用い得ることなども通常のアルカリ金属化合物によるカルボン酸の合成と同様である。

なおこれらのカルボキシル化反応中に変化を受けるピリジン環あるいはベンゼン環上の置換基はカルボキシル化反応前に適当な保護基で保護しておき反応終了後保護基をはずすこと、あるいは反応中に加水分解等の変化を受けた置換基を反応終了後再び修飾してもとの置換基にもどすことなども必要に応じて考慮されてよい。

本発明方法においては上記されたカルボキシル化反応に限定されるものでなく、一般式〔Ⅰ〕で示される化合物をカルボキシル化して置換酢酸誘導体〔Ⅰ〕にする方法をすべて包含するものである。

得る。アルミナカラムクロマトに付し、50%ベンゼン/ヘキサン溶出部より1.5gの6-フエノキシ-3-ピリジンアセトニトリルを得る。

$IR_{max}^{CCl_4} \text{ cm}^{-1} \quad 2240.$

本品2.0gに20%水酸化カリウム水溶液10mlおよびエタノール10mlを加え水浴上で1時間還流する。エタノールを留去後水を加えて希釈し、塩酸で酸性とした後重炭酸ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムおよびエーテルで洗滌後活性炭で処理する。次いで塩酸で酸性に調整し塩化ナトリウムで飽和しエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去すると6-フエノキシ-3-ピリジル酢酸1.75gを得る。エーテル/ヘキサンより再結晶するとmp 84~85℃を示す。 $IR_{max}^{KJ} \text{ cm}^{-1} \quad 2500, 1710, 1720.$

実施例2

6-フエノキシ-3-(α -ハイドロキシエチル)ピリジン1.5gを四塩化炭素20mlに溶解し-20℃で三臭化リンの四塩化炭素溶液(2.1g/4ml)に20分を要して滴下した後さらに

る。かくして得られた置換酢酸誘導体〔Ⅰ〕はさらに分離、精製あるいは製剤化の必要に応じて、適当なアルカリ金属塩(例えば、ナトリウム、カリウム)、アルカリ土金属塩(例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウム)、その他アルミニウム塩などに常法に従って変換することが可能である。

本発明方法の目的化合物である置換酢酸誘導体〔Ⅰ〕およびその塩類は優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用を含む)または鎮痛作用を示し、医薬またはその合成中間体として有用な化合物である。

以下実施例において本発明方法の態様を示す。

実施例1

6-フエノキシ-3-クロロメチルピリジン1.38gをジメチルスルホキシド70mlに溶解し、55℃でかきまぜながらシアン化ナトリウムのジメチルスルホキシド溶液(4.6g/45ml)を加え30分間反応させる。冷却後水を加え、エーテルで抽出し抽出液を水洗後炭酸カリウムで乾燥しエーテルを留去すると油状残渣1.27gを

2.0分間同温度で反応させ、次いで室温で一夜放置する。反応液を氷水中に投入し希炭酸ナトリウム水溶液で中和した後クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥後クロロホルムを留去し油状残渣として6-フエノキシ-3-(α -ブロモエチル)ピリジン1.5gを得る。本品は精製することなく次工程に用いる。

本品1.3gを新たに調製したテトラヒドロフラン10mlに溶解し、窒素気流中かきまぜながら-30℃でブチルリチウム(1.66mmol)2.3mlを加え10分間反応させた後、乾燥炭酸ガスを2時間半導入する。冷却下に塩酸を加え複合体を分解した後テトラヒドロフランを留去し、残渣をエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去し、残渣に希重炭酸ナトリウム水溶液を加えて溶解しクロロホルムおよびエーテルで洗滌する。活性炭で処理後塩酸酸性としエーテルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去する。酢酸エチルより再結晶しmp 105~105.5℃の3-(6-フエノキシ-3-ピリジル)プロピオ

ン酸を得る。

5-フエノキシ-3-(α -クロロエチル)ピリジンを用いて同様の結果を得る。

IR $\frac{\text{NaJdl}}{\text{max}}$ cm^{-1} 2400, 1900, 1725.

実施例3

金属マグネシウム4.52gを窒素気流中かきまぜながらテトラヒドロフラン200mlに溶解し、臭化エチル0.20mlを加える。この反応液に5-フエノキシ-3-(α -プロモエチル)ピリジン1.48gと臭化エチルのテトラヒドロフラン溶液(0.8ml/1.5ml)を1.5分を要して滴下し、次いで1時間還流する。さらに若干のマグネシウム残渣を認めるので臭化エチル0.20mlを加え、30分還流する。次いで1/5に冷却して乾燥炭酸ガスを3時間導入する。10%塩酸で複合体を分解し減圧でテトラヒドロフランを留去し残渣をエーテルで抽出。抽出液を水洗乾燥後エーテルを留去し残渣を希重炭酸ナトリウム水溶液に溶解し、クロロホルム次いでエーテルで洗滌する。活性炭で処理後塩酸でpHに調整後エーテルで抽出。抽出液を水

洗、乾燥後エーテルを留去し、 $\text{mp } 130 \sim 134^\circ\text{C}$ での2-(5-フエノキシ-3-ピリジル)プロピオン酸を得る。酢酸エチルより再結晶し、 $\text{mp } 135 \sim 135.5^\circ\text{C}$ の結晶を得る。

実施例4

実施例1と同様に反応を行い、2-(3-クロロメチルフェノキシ)ピリジンから3-(2-ピリジルオキシ)フェニル酢酸、 $\text{mp } 110 \sim 111^\circ\text{C}$ を得る。

実施例5-7

実施例1と同様に反応を行い、下記の化合物を得る。なお下記表中で用いられる略号は下記の意味を要す。

Me: メチル基	Me: メトキシ基
Et: エチル基	iso-Bu: イソブチル基
Ac: アセチル基	An: アニリノ基
Ca: カルシウム塩	Al: アルミニウム複合体
d: 分解点	

特開 昭50-76072(4)

洗、乾燥後エーテルを留去し、 $\text{mp } 130 \sim 134^\circ\text{C}$ での2-(5-フエノキシ-3-ピリジル)プロピオン酸を得る。酢酸エチルより再結晶し、 $\text{mp } 135 \sim 135.5^\circ\text{C}$ の結晶を得る。

実施例6

5-フエノキシ-3-(α -プロモエチル)ピリジン2.78gをジメチルスルホキシド20mlに溶解し、 55°C でかきまぜながらシアニ化ナトリウムのジメチルスルホキシド溶液(5.30g/4ml)を加え2時間反応させる。冷却後水を加えエーテルで抽出。抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去し、油状残渣2.0gとして5-フエノキシ-3-(α -シアノエチル)ピリジンを得る。

IR $\frac{\text{CCl}_4}{\text{max}}$ cm^{-1} 2250.

本品は精製することなく次工程に用いる。

本品1.2gを20%水酸化カリウム水溶液60mlおよびエタノール60mlの混液に溶解し、6時間還流する。エタノールを留去後水を加えて希釈し、塩酸で酸性とした後重炭酸ナトリウムでアルカリ性としてクロロホルムおよびエーテルで洗滌



実験例	位置	R	-A-	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	φ(°)
4	4	H	2-0	H	H	H	H	H	73-94
7	4	H	2-0	H	H	H	H	H	153-154
8	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	119-120
9	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	98-99
10	4	H	2-0	H	H	H	H	H	123-124
11	4	H	2-0	H	H	H	H	H	133-134
12	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	1075-1085
13	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	84-85
14	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	110-111
15	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	94-95
16	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	93-94
17	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	114-115
18	2	Me	2-0	H	H	H	H	H	135-136
19	2	Me	2-0	H	H	H	H	H	130-131
20	4	Me	2-8	H	H	H	H	H	114-115
21	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	129-130
22	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	101-102
23	3	Me	2-8	H	H	H	H	H	1143-1155
24	3	Me	2-8	H	H	H	H	H	98-99
25	4	Me	2-8	H	H	H	H	H	140-141
26	3	Me	2-8	H	H	H	H	H	155
27	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	93-94
28	3	H	2-0	H	H	H	H	H	116-117
29	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	106-107
30	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	103-104
31	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	153-154
32	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	159-160
33	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	135-137
34	3	Me	2-8	H	H	H	H	H	150
35	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	160-162 (発熱)

実験例	位置	R	-A-	X ₁	X ₂	Y ₁	Y ₂	Y ₃	φ(°)
36	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	187-189
37	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	1335-1337
38	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	145
39	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	205
40	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	115-116
41	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	132-133
42	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	142-143
43	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	136-137
44	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	106-107
45	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	119-120
46	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	138-139
47	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	120-121
48	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	135-136
49	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	93-94
50	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	115-116
51	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	96-97
52	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	45-47
53	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	81-82
54	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	120-121
55	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	90-91
56	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	145-146
57	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	77-78
58	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	16-17
59	3	H	2-0	H	H	H	H	H	120-121
60	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	107-108
61	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	195
62	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	187
63	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	202
64	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	123-124
65	4	Me	2-0	H	H	H	H	H	103-104
66	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	128-129
67	3	Me	2-0	H	H	H	H	H	113-114

4前記以外の発明者

キノウヂシ ヒカシカサヨウ
大阪府岸和田市東ヶ丘町508の55
ヒロ セ カツ ミ
広 瀬 勝 己

関 昭50-76072(7)

手 続 補 正 書

（意見書に代えて）

9字削除

昭和48年12月6日

特許庁長官 殿

1事件の表示 昭和48年特許願第125187号

2発明の名称

置換酢酸誘導体の製造法

3補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 古 利 一 雄

4代 理 人

住所 大阪市福島区洲上2丁目47番地

塩野義製薬株式会社特許部

(電話06-438-3861)

氏名 弁理士(6703) 岩 崎 光 晴

5拒絶理由通知の日付 昭和 年 月 日 発送日付

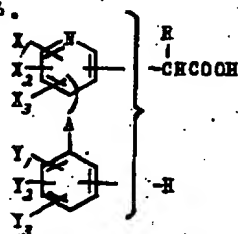
1行削除

1補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

4補正の内容

(1)明細書第3頁の化学構造式(1)を下記のよ
うに訂正する。



(2)同書第13頁下から6行目の「表わす。」を
「表わし、-A-環において例えば2-Oはピリジン
環の2位がエーテル結合をしていることを表わし、
X₁, X₂, Y₁, Y₂ および Y₃の各々の環において例え
ば4-Cは 核の4位をクロルが置換しているこ
とを表わす。以下の実施例においても同様である。」
に訂正する。

(3)同書第16頁末行の次に下記の文を追加する。

「注：上表におけるカルシウム塩は実施例26の

それは、水和物であり、実施例25では水和物、
実施例34および39では1水和物、実施例63、
70、73、77および82では1.5水和物、実
施例18、19、33、37、61および62で
は2水和物であり、実施例36および38では4
水和物である。」

(4)同書第17頁の表の下に下記の文を挿入する。
「注：実施例95のカルシウム塩は1水和物であ
る。」

以 上

昭 55 6.14 発行

特許法第17条の2による補正の掲載
昭和 48 年特許願第 125187 号(特開昭
ホ-76072号 昭和 40 年 6 月 21 日
発行公開特許公報 ホ-761 号掲載)につ
いては特許法第17条の2による補正があったので
下記の通り掲載する。

Int. Cl.	識別 記号	庁内整理番号
CO7D213/81		7138 4c
		7138 4c
213/84		7138 4c
215/20		7306 4c
217/24		7306 4c
11 AB1K 31/44		6617 4c
31/47		6617 4c

5 補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」および「発明の詳細な説明」の欄。

6 補正の内容

- (1) 特許請求の範囲を別紙のとおり訂正する。
- (2) 明細書 3 頁下から 8 行、6 行、6~5 行、4 行および 3 行の「あるいは」を「または」に訂正する。
- (3) 同書 4 頁 8 行および末行の「あるいは」を「または」に訂正する。
- (4) 同書 7 頁 11 行および 13 行の「あるいは」を「または」に訂正する。

以 上

手 続 補 正 書

（審査請求に代えて）

9 手続補正

昭和 55 年 3 月 12 日

特許庁長官 殿

1 事件の表示 昭和 48 年特許願第 125187 号

2 発明の名称

置換許能誘導体の製造法

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区港町 3 丁目 1 番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉 利 一 雄

4 代 理 人

住所 大阪市福島区鶯洲 5 丁目 1 番 4 号

塩野義製薬株式会社特許部

(電話 06-458-3861)

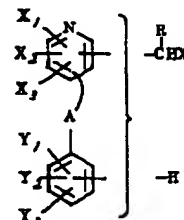
氏名 弁護士(6703) 岩 崎 光 雄

本特許補正の提出日付 昭和 年 月 日(発出日)

(別 紙)

2 特許請求の範囲

一般式

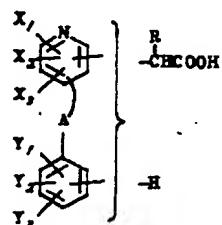


〔式中、 X_1 , X_2 , X_3 , Y_1 , Y_2 および Y_3 はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、カルボニル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、トリフルオロメチル基、またはハロゲンを表わし、これらの置換基のうちの任意の 2 置換基が結合してピリジン環またはベンゼン環に結合する置換またはベンゼン環を形成してもよく、 X はハロゲンを表わし、 A は酸素または硫黄を表わし、 R は水素または低級アルキル基を表わす。ただし上記一

昭 55 6.14

式中の $\overset{R}{-CHX}$ 基は2個の置換基により形成された
ベンゼン環上に存在してもよい。

で示される化合物をカルボキシ化反応に付して
一般式



(式中、 $\text{X}_1, \text{X}_2, \text{X}_3, \text{Y}_1, \text{Y}_2, \text{Y}_3, \text{A}$ および R は
前記と同意義を表わす。)

で示される化合物を得ることを特徴とする置換酢
酸誘導体の製造法。

(以 上)